FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

N° 375

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D' ETAT)

PAR

CANONNE Olivier, Roger.

Né le 2 février 1942 à ANGERS (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le *1970*

ESSAIS CLINIQUES D'UN SUBSTITUT DU PLASMA : HAEMACCEL

A PROPOS DE 48 CAS

Président : Mr J.L. LORTAT-JACOB, *Professeur*

A.T.R.T. - 58, rue David d'Angers - 75-PARIS 19ème

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D' ETAT)

PAR

CANONNE Olivier, Roger.

Né le 2 février 1942 à ANGERS (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 1970

ESSAIS CLINIQUES D'UN SUBSTITUT DU PLASMA : HAEMACCEL

A PROPOS DE 48 CAS

Président : Mr J.L. LORTAT-JACOB, *Professeur*

A.T.R.T. - 58, rue David d'Angers - 75-PARIS 19ème

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523711_0048

A Monsieur le Professeur LORTAT-JACOB Chirurgien des Hôpitaux,

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de mon profond respect.

A *mes Maîtres,*

Monsieur le Professeur HUGUENARD

Monsieur le Professeur JOLIS

Monsieur le Docteur ALLUAUME

Monsieur le Docteur ANGLADE

Je les prie d'agréer l'expression de ma reconnaissance pour l'enseignement qu'ils m'ont donné.

A mes Maîtres au cours de mon externat,

Monsieur le Professeur	PATEL *(in mémoriam)*
Monsieur le Professeur	CORNET
Monsieur le Professeur	COUVELAIRE
Monsieur le Docteur	BLOCH-MICHEL
Monsieur le Professeur	WOLFROMM
Monsieur le Professeur	GAULTIER
Monsieur le Docteur	CHOUBRAC
Monsieur le Professeur	BONFILS

En témoignage de déférente admiration.

INTRODUCTION

I - PHARMACOLOGIE

A - Constitution chimique
B - Caractères physico-chimiques
C - Toxicité
D - Temps de demi-vie
E - Temps d'accumulation
F - Substitut du plasma
G - Tolérance
H - Tolérance organique

1) formule sanguine
2) fonction hépatique
3) fonction rénale
4) activité musculaire
5) oedémisation des tissus

J - Etude immunologique

1) essais d'immunisation
2) méthodes employées
3) résultats

K - Etude chocs provoqués :

1) choc bref
2) choc par anémie
3) choc au tourniquet
4) choc hémorragique

II - PHARMACOLOGIE HUMAINE - CLINIQUE

A - Durée de vie
B - Etude de la volémie
C - Actions sur les fonctions rénales

1) flux rénal
2) filtration glomérulaire
3) excrétion tubulaire
4) électrolytes urinaires

D - Action sur les protéïnes plasmatiques :

1) pression oncotique
2) acides aminés

E - Recherche d'intolérances biologiques :

- foie
- sang
- coagulation
- groupes sanguins

F - Haemaccel et Sludge

III - MATERIEL D'ETUDE

A - Critères de surveillance
B - Indications

IV - OBSERVATIONS

- Conclusions:

La restitution aussi rapide que possible de la masse sanguine est d'une importance décisive dans la lutte contre les grandes hémorragies et divers états de choc.

Les besoins croissants en sang humain et la précarité de sa conservation ont depuis longtemps posé le problème de l'utilisation éventuelle de substituts du plasma.

Starling (37) en 1895 a pu montrer que l'utilisation des solutés d'électrolytes purs et de courte durée (la masse liquide introduite dans la circulation disparaît entièrement après 2h.) ; ceux-ci présentent une trop grande différence physico-chimique vis-à-vis du sang ne leur donnant qu'un rôle limité par rapport au but fixé : le remplissage vasculaire persistant.

Quels sont les critères de choix d'un succédané du plasma :

1 - Respecter les constantes physico-chimiques du sang
2 - Ne pas interférer sur celui-ci dans ses multiples fonctions
3 - S'intégrer physiologiquement dans la circulation, et s'éliminer dans un délai raisonnable
4 - Etre dépourvu d'activités propres et secondaires
5 - Ne pas compromettre les résultats d'analyses biologiques.

La gélatine avait depuis longtemps [1915 Hogan (15) 1918 Robertson (28)] attiré les cliniciens par sa structure polypeptidique proche des albumines plasmatiques ainsi que par ses propriétés physico-chimiques colloïdales.

Les difficultés rencontrées dans la purification et la conservation ont détourné l'attention des chercheurs vers des substances polymérisées synthétiques (polyvinylpyrrolidone) ou naturelles (dextranes).

Les travaux de Schmidt-Thomé et Linder (31) ont abouti à une préparation de substance gélatineuse proche du plasma : l'HAEMACCEL.

I - PHARMACOLOGIE

A - Constitution chimique :

L'HAEMACCEL dérive de la gélatine qui subit d'abord une dégradation chimique, puis est recondensée en un système de chaînes polypeptidiques réticulées sensiblement analogues aux polypeptides circulants comme l'albumine.

Polymérisat de gélatine dégradée	3,50 g
Na Cl	0,85 g
K Cl	0,038 g
Ca Cl 2	0,07 g
Eau bidistillée non pyrogène	100 g

Concentration des électrolytes en m Eq/l :

Na +	145
K+	5,1
Ca++	12,5
Cl	162,6

B - Caractères physico-chimiques :

Poids moléculaire moyen	35000
Point isoélectrique	4,7 + 0,3
pH de la solution de perfusion	7,1
Température de gélification	4° C
Viscosité relative (eau = 1)	1,7 - 1,8
Pouvoir rotatoire à 5000	143°

Pression oncotique à 3% 320 mm H2 O (idem sérum)
Pression oncotique à 3,5%(solution) 350 - 390 mm OH2
donc légèrement hyperoncotique.

L'HAEMACCEL est apyrogène, stérile et toujours prêt à l'emploi.

C - Toxicité

L'HAEMACCEL a été administré à des rats mâles et femelles, de race et de poids variables. (Dahm et Muschaweck) (6)

- en essai aigu (un seul échange de plasma)
- en essai chronique,

pendant 2 périodes d'un mois, séparées de 4 semaines d'intervalle. Ils y reçurent 1 fois par semaine 10ml/kg par voie I.V. et 1 fois par semaine 20ml/kg par voie intra-péritonéale, soit au total 40 à 50ml par animal selon son poids.

Un certain nombre d'animaux-témoins furent traités de manière analogue par du soluté de chlorure de sodium à 0,9% ou bien par du sérum glucosé à 10%.

En outre, les animaux reçurent pendant 3 mois un traitement sous-cutané :

de 0,1ml 2 fois par semaine,
de 0,3ml 2 fois par semaine.

Les examens histologiques, effectués à des époques différentes chaque fois qu'un essai fut terminé, n'ont révélé aucun signe d'influence nocive sur les différents organes : foie, rate, reins, muscle cardiaque, poumons cerveau, surrénales, appareil génital.

En particulier on n'a constaté ni dégénérescence graisseuse du foie, ni accroissement du nombre des cellules de Kupfer. Au niveau des tubules-rénaux on a pu noter -mais seulement 24 heures après l'échange du plasma- une très légère congestion opacifiante par suite de l'hydratation et suggérant la notion de surcharge fonctionnelle, en ne rencontrant

cependant ni cylindres, ni distension capsulaire, ni refoulement du contenu tubulaire vers les cavités des capsules.

Après de très nombreuses vérifications histologiques, l'HAEMACCEL semble n'avoir jamais provoqué de modifications tissulaires, même dans les épreuves très sévères que l'on peut réaliser seulement chez l'animal. Ni la croissance des animaux, ni leur taux de survie ont évolué autrement que chez les témoins non traités.

D - Temps de demi-vie :

La caractérisation de l'HAEMACCEL est faite par le dosage de l'hydroxyproline contenue pour 14,5% de la gélatine. Le dosage est réalisé par la méthode de Rogers (29) et Stegeman (38).

Chez le rat et le chien, la moitié de la quantité perfusée est éliminée en 4 à 5 heures.

L'excrétion de l'HAEMACCEL s'effectue par les reins. Au bout de 48 h, 45% de l'hydroxyproline administrée à des chiens se retrouve dans les urines, 87% au bout de 10 jours.

E - Temps d'accumulation :

Il a été vérifié chez le rat, toujours par dosage de l'hydroxyproline.

Les dosages effectués dans la pulpe des foies, des rates, des reins, prélevés respectivement 24, 48, 72 heures ainsi que 2 et 8 semaines après une substitution d'HAEMACCEL au plasma ont montré que les valeurs initiales d'hydroxyproline étaient pratiquement atteintes 72 heures après l'échange, par rapport aux animaux témoins non traités.

Il n'y a donc pas de stockage du produit.

F - Substitut du plasma :

Appliquant la méthode de Dahm et Muschaweck (6) à 336 rats, on a procédé chez ces animaux à des prélèvements continus de sang dans l'artère fémorale en remplaçant les quantités prélevées par un volume identique d'HAEMACCEL, contenant hématies et leucocytes lavés, et perfusé dans la veine caudale.

L'HAEMACCEL a été capable de remplacer environ 80% du plasma circulant chez 274 sujets, soit 81,5% des animaux traités, sans donner lieu à aucune hémoconcentration comme on peut en voir après des perfusions de solutions d'électrolytes purs.

G - Tolérance :

L'HAEMACCEL présente une bonne tolérance générale. Ni la perfusion rapide, ni la perfusion lente n'ont entraîné de modifications anormales de la pression artérielle chez le chat ou le rat.

Il fallait monter à 70ml/kg le poids corporel (ce qui équivaut à 5 litres chez un homme de 70kg) pour obtenir chez le chat une faible élévation de la pression veineuse. Toutes les espèces étudiées : rats, lapins, cobayes et chiens ont parfaitement toléré l'HAEMACCEL.

H - Tolérance organique :

1) Formule sanguine :

La formule sanguine, la V.S. et le temps de coagulation ont été vérifiés chez le rat, le chien et le lapin après perfusion de 5 à 20ml/kg en 3 à 5 minutes.

Pendant la période d'observation de 2 à 24 heures, les résultats ne se sont pas écartés des valeurs normales de variation. L'abaissement du temps de Quick, noté dans de rares cas, reste à l'intérieur des limites de tolérance statistique.

2) Fonction hépatique :

Quelques activités enzymatiques sériques ont été déterminées chez un certain nombre d'animaux d'expérience (déshydrogénase alpha-glycérophosphorique, transaminase glutamique oxalo-acétique, déshydrogénase glutamique). Comparées avec celles de témoins non traités, elles n'apportent aucun indice d'un trouble de la fonction hépatique.

3) Fonction rénale :

Son comportement a été contrôlé par l'examen microscopique des urines et l'étude des pouvoirs d'excrétion et de concentration chez 80 rats traités par des doses de 20 à 25ml/kg. A été également étudiée la clearance de l'acide P.A.H. chez des chiens ayant reçu 15ml d'HAEMACCEL par kg de poids.

Les résultats de ces contrôles n'ont fait apparaître aucune différence notable par rapport aux animaux non traités.

4) Activité musculaire :

La substitution de l'HAEMACCEL au plasma sanguin reste sans influence sur l'oxygénation normale des muscles striés (expérience de Eichholtz (8) sur le masséter préparé).

5) Oedémisation des tissus. Effet histaminergique : Lendle (20).

Une perfusion d'HAEMACCEL dans la patte arrière exsangue de rat empêche l'oedémisation qui survient lorsqu'on emploie une solution de Ringer.

D'autre part, l'HAEMACCEL ne révèle aucune propriété histaminergique sur l'utérus de rate isolé en solution de Ringer selon la méthode de Magnus.

J - Etude immunologique : Schwick et Freund (36)

1) Essais d'immunisation :

36 cobayes et 12 lapins ont été immunisés par de l'HAEMACCEL et de la gélatine avec ou sans adjuvants.

2) Méthodes employées dans la recherche d'Anti-corps :

a) Réaction d'hémo-agglutination de Boyden
b) Recherche des anti-corps anti-gélatine selon Maurer

c) Recherche de l'anaphylaxie passive par I D R chez le lapin
d) Recherche de l'anaphylaxie passive par I.V. chez le cobaye
e) Epreuve d'anaphylaxie chez l'animal traité
f) Test de Schultz-Dale sur l'utérus de cobaye préalablement traité par l'HAEMACCEL.

3) Résultats :

- Le traitement par la gélatine chez les animaux déclenche la formation d'anti-corps.

- Par contre le traitement par l'HAEMACCEL n'entraîne aucune apparition d'anti-corps chez les animaux d'expérience.

- Aucune des réactions typiques d'antigénicité n'a été observée dans les différents tests d'anaphylaxie.

- L'épreuve de Schultz-Dale sur les cornes utérines de cobaye pré-traités n'a pas provoqué la contraction caractéristique indiquant une réaction antigène - anti-corps.

K - Etude des chocs provoqués :

1) Choc bref (Janzarik-Lasch (17)

On prélève à des lapins d'un lot homogène comparable 40ml/ de sang/ kg en 30 minutes, intervention à laquelle les animaux ne survivent. Si un même volume d'HAEMACCEL est réinjecté, les animaux survivent. Par contre, après administration des mêmes quantités de dextranes, les animaux meurent dans les 45 minutes qui suivent la perfusion, d'oedème pulmonaire et de dilatation cardiaque aiguë ; ceci semble provenir de la surcharge de volume et de la viscosité relative plus élevée :

Dextrane 10% = 5,2
HAEMACCEL 3,5% = 1,8

ainsi que de pression oncotique :

Dextrane 10% = 4800 mm OH_2
HAEMACCEL 3,5% = 350 mm OH_2

2) Choc par anémie (Schmier (32)

On provoque chez des chiens en anesthésie générale superficielle des états de choc irréversibles par prélèvement continu de sang jusqu'à 1/3 de Hb et remplacement simultané respectivement par Dextrane 6%, HAEMACCEL et sang jusqu'à ce que la T.A. ne puisse être maintenue à des valeurs normales que par des administrations continues de plasma ou de succédané. Cela se produit après 7 à 10 h. En dépit de la réinjection de tous les érythrocytes prélevés, la mort ne peut être empêchée, mais les intervalles de temps entre la réinjection des érythrocytes et l'apparition de l'arrêt cardiaque dépendent de succédané dont on remplit le système circulatoire.

Ce temps dit « de survie » est après Dextrane de 4 h. à peine, après du Sérum largement de 5 h, et après HAEMACCEL, supérieur à 14 h.

Les expériences confirment qu'à l'opposé du Dextrane 6%, l'HAEMACCEL favorise (par équilibre entre liquide, interstitiel et plasmatique) l'approvisionnement des tissus en oxygène, que le manque d'O_2 soit dû à une trop faible différence de pression, à un manque de volume, à de mauvaises propriétés rhéologiques du sang ou à des agrégats de cellules, ou bien au fait que le Dextrane recouvre les éléments figurés du sang et l'endothélium vasculaire comme une pellicule, et doit provoquer la carence en O_2.

3) Choc au tourniquet (Rittmeyer-Bushart (4)

Chez des chiens et des lapins l aorte abdominale est clampée 4 h. au-dessus de l'origine des artères rénales.

Après le déclampage survient un état de chose décompensé avec troubles micro-circulatoires par formation de sludge. L'E.E.G. accuse ces troubles d'abord par des oscillations paresseuses suivies d'ondes intermédiaires, d'ondes basses et d'oscillations lentes, jusqu'à ce que l'enregistrement montre finalement des décharges du tronc cérébral sous forme de complexes rythmiques accompagnées cliniquement par une respiration saccadée et espacée débouchant sur le silence électrique, c'est-à-dire l'arrêt respiratoire et circulatoire. Des observations électro-encéphalographiques du même genre sont relevées chez l'homme dans le choc de gravité extrême.

Sous l'influence d'HAEMACCEL, les animaux d'expérience montrent une nette activation de l'E.E.G., tandis que l'administration de sang complet fait apparaître une aggravation.

Rittmeyer a complété ces observations par la constatation que les phénomènes de sludge sanguin mentionnés régressent sous l'influence d'HAEMACCEL.

4) Choc hémorragique (Honegger (16)

Les animaux à expérience sont soumis au prélèvement d'une quantité de sang supérieure à 5% de leur poids.

Pendant 1h. environ, la T.A. moyenne est alors de 40mm Hg, les animaux sont en anurie, et ont un pH de 7,1 à 7,2, le choc hémorragique est alors pleinement développé.

Le trouble micro-circulatoire (sludge) que l'on observe à l'état des vaisseaux de la conjonctive de l'oeil est évité par l'HAEMACCEL ; les vaisseaux sont dilatés sous l'influence du Dextrane 6% par suite de l'apport momentané d'un volume exagéré, tandis qu'ils gardent sous l'influence d'HAEMACCEL leur diamètre normal.

II - PHARMACOLOGIE HUMAINE - CLINIQUE
d'où découlent les indications, contre-indications et posologie.

A - Durée de vie de l'HAEMACCEL dans l'organisme humain :

Elle est étudiée par Havers et Coll (14) à l'aide du dosage de l'hydroxyproline qui n'existe chez l'homme ni dans le sang, ni dans les urines.

L'hémi-Krèse de l'HAEMACCEL est de 4 à 5 heures,

- au bout de 12 h, on retrouvait dans le système circulatoire 27% de la dose administrée (500ml I.V.)

- au bout de 24 h, 10% environ étaient encore présents,

- au bout de 48 h, la totalité de la dose injectée a disparu de l'espace intra-vasculaire.

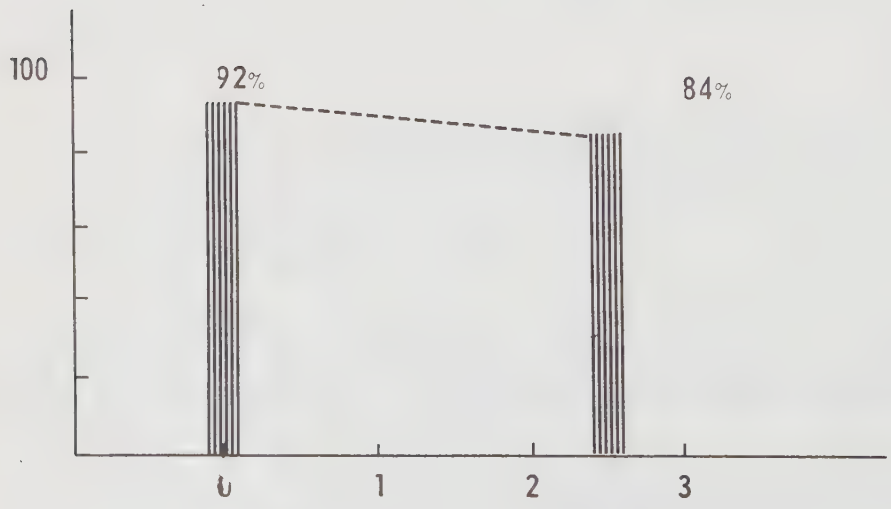
Ces résultats sont confirmés par les variations de l'hématocrite mesurées par Moeller et Sykudes (24).

B - Etude de la volémie après HAEMACCEL

La volémie est appréciée par la méthode de dilution du bleu Evans. Deux séries d'études ont été réalisées :

1) Administration de 1000ml d'HAEMACCEL à des malades en état de choc. Froeschlin (10)

augmentation de la volémie initiale en %
de la quantité d'HAEMACCEL administrée.

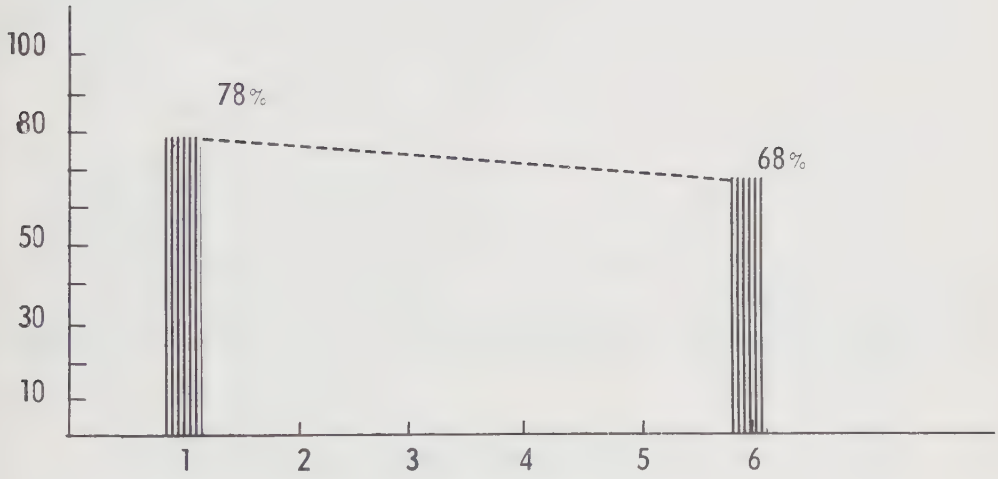


heures après la fin de la perfusion

Dans 20 cas comparables, Giomini et Gianotti (12) ont observé, faisant suite à une première élévation de la volémie due à la perfusion d'HAEMACCEL, une 2ème élévation qui débute 6 h après la fin de la perfusion. Il s'agit d'une autorégulation physiologique qui débute après la phase aiguë du choc, et que la perfusion d'HAEMACCEL n'a pas contrariée.

2) Administration rapide (30 minutes) de 1000ml d'HAEMACCEL après prélèvement d'une quantité égale de sang [Havers (14)].

augmentation de la volémie initiale en %
de la quantité d'HAEMACCEL administrée



3) Administration lente (60 minutes) de 500ml d'HAEMACCEL à des sujets normovolémiques sans prélèvement de sang initial [Schneider (33)].

L'augmentation du volume initial n'est dans ces conditions que de 50% de la quantité perfusée.

4) Conclusions :

- L'effet de remplissage de l'HAEMACCEL est fonction de l'importance de la perte volémique.

- L'effet de remplissage ne dépasse jamais le volume perfusé. Ceci ne serait possible que si une déshydratation interstitielle venait aggraver le choc.

C - Action sur les fonctions rénales

L'HAEMACCEL augmente l'irrigation rénale et la filtration glomérulaire. Il exerce une action favorable sur l'excrétion tubulaire et stimule la diurèse. De ce fait, il pare aux conséquences fonctionnelles du "rein de choc".

1) Augmentation de l'irrigation rénale

Elle est mise en évidence par l'augmentation de la clearance au P.A.H.

Celle-ci est :

- Nulle si C P.A.H. est déjà accrue avant HAEMACCEL [Nenci (26)],
- De l'ordre de 11% lorsque le débit rénal est normal [Mertz (23)] [Petterino (27)],
- Elle peut atteindre + 35% lorsque le débit rénal est initialement réduit [Mertz (23)].

2) Augmentation de la filtration glomérulaire :

Elle est mesurée par l'augmentation de la clearance à l'inuline.

Elle est maxima en présence d'une F G très diminuée : Cm inférieur à 75ml/mn, C inu augmente de 36,3% après HAEMACCEL.

Elle est cependant en moyenne de 16% [Mertz (23) - Nenci (26)].

3) Augmentation de l'excrétion tubulaire maximale :

Le Tm P.A.H. augmente de 11,3% pendant la perfusion d'HAEMACCEL [Nenci (26)].

De même, le volume urinaire/minute s'accroît de 34,6%, la clearance osmolaire de + 46,8%, tandis que la clearance de l'eau libre devient négative [Mertz (23) - Urbinati (40)]

4) Variations des électrolytes urinaires :

L'élimination rénale des électrolytes augmente parallèlement à la clearance osmolaire [Mertz (23)].

5) Variations de l'urée sanguine :

La perfusion d'HAEMACCEL ne modifie pas la valeur de l'U.S. sauf si le choc, par réduction de la fonction rénale et par élévation du catabolisme protidique, a provoqué une légère augmentation de celle ci. On assiste alors à un retour à un taux normal [Giomini (12) - De Cecco (7)].

D - Action sur les protéines plasmatiques :

1) Pression oncotique :

Par son apport de polypeptides albuminoides et son action légèrement hyperoncotique, l'HAEMACCEL contre-balance la perte de protéînes plasmatiques fréquemment observée au cours du choc et la diminution de pression oncotique qui s'ensuit.

2) Taux des acides aminés plasmatiques :

Théoriquement scindable par les peptidases plasmatiques avec formation d'acides aminés, l'HAEMACCEL n'est en fait pas sensible, de par sa structure particulière, à l'hydrolyse enzymatique (moins de 5%). Il ne doit pas être considéré comme un soluté nutritionnel.

E - Recherche d'Intolérances biologiques :

1) Sur les fonctions hépatiques :

L'administration de grandes quantités d'HAEMACCEL durant plusieurs jours ne modifie pas les transaminases S.G.P.T., la BSP, la bilirubine, la

cholinestérase et le Mac Lagan, que les fonctions hépatiques soient normales ou préalablement altérées : [Havers (14) - Nenci (26) - Giomini (12) - Buscioni (3)].

2) Sur les paramètres sanguins :

Les modifications ont lieu en fonction de la dilution de la masse sanguine :

a - Hématocrite, Hémoglobine, Hématies :

L'Hématocrite diminue dès le début de la perfusion de 10 à 15% pour revenir à la normale en 12 à 24 h, selon la profondeur du choc [Moeller (24)]. Il en est de même pour le taux d'Hémoglobine et du nombre d'Hématies au mm3 [Scherer (30)].

Pour les Hématies, le caractère anionique de l'HAEMACCEL interdit toute interférence avec la surface négative des Hématies [Leutschaft (21)] ; leur pouvoir fonction reste intact (effet anti-Sludge).

b - Thrombocytes :

Diminués en fonction de la dilution

c - Leucocytes :

L'effet de dilution de l'HAEMACCEL est contre-balancé par l'hyper-leucocytose habituelle au choc ; les chiffres contractés sont donc normaux ou légèrement augmentés [Moeller (24) - Giomini (12) - Nenci (26) - Froeschlin (10) - Bedarida (2)].

d - Viscosité sanguine :

L'HAEMACCEL diminue la tendance à la viscosité sanguine observée dans les états de choc [Zähler (41) - Schülke et Hartel (34)].

3) Coagulation sanguine :

L'HAEMACCEL lui-même n'intervient pas sur les divers facteurs de la

coagulation sanguine, sinon par dilution. Aucune perturbation sur le plan clinique n'a été observée [Froeschlin (10)].

4) Groupes sanguins :

L'HAEMACCEL ne donne lieu à aucune interférence avec la détermination des groupes sanguins.

F - HAEMACCEL et SLUDGE :

L'étude de la micro-circulation a conduit à individualiser un phénomène très particulier dénommé le "Sludge" par les anglo-saxons et qui désigne l'apparition dans le torrent circulatoire d'agglomérats de globules rouges, celui-ci prenant alors un aspect irrégulier, granuleux et discontinu. Cette agrégation intra-vasculaire d'érythrocytes peut être considérée comme le phénomène central des déséquilibres micro-circulatoires [Akoun et Larcan (1)].

1) La formation du Sludge dépend :

a - de facteurs intrinsèques :

- Sludge érythrocytaire qui se développe en micro-embols au niveau de la micro-circulation.

- Sludge plaquettaire, plus complexe, et plus dangereux nécessitant une amorce du type lésion endothéliale.

b - de facteurs extrinsèques ou déclenchants :

- plasmatique : déséquilibre Albumine
  Globuline
- hémodynamique : ralentissement de la circulation
- vasculaire : vaso constriction ou dilatation
- électrostatique : lié à la viscosité sanguine.

2) Rôle de l'HAEMACCEL :

a - sur les facteurs intrinsèques :

L'HAEMACCEL, comme tous les polypeptides, montre à un pH donné une charge électrostatique ; au pH sanguin, celle-ci est négative, de même signe que la paroi exteme des érythrocytes. Ceux-ci auront donc une tendance à se disperser en présence d'HAEMACCEL et conserveront leur pouvoir fonctionnel d'oxygénation.

Le nombre des plaquettes peut diminuer en fonction de la dilution de la masse sanguine. En outre, l'HAEMACCEL ne risque pas de provoquer de point d'amorçage, car il est inactif vis-à-vis de la paroi intravasculaire.

b - sur les facteurs déclenchants :

On peut concevoir que :

- La structure polypeptidique de poids moléculaire moyen de 35000 supplée au déséquilibre protéique engendré par le choc.

- Le temps d'élimination modéré de l'HAEMACCEL évite un ralentissement de la circulation sans encombrer celle-ci.

- Une légère hypervolémie est bénéfique à la suite d'un choc conduisant généralement à une hémoconcentration.

- Les constantes physico-chimiques de l'HAEMACCEL : poids moléculaire, viscosité, pression oncotique, proches de celles du plasma, semblent agir également d'un effet anti-Sludge.

III - LE MATERIEL D'ETUDE

Le travail repose sur 48 observations cliniques.

- L'âge des patients s'étale de 19 à 88 ans.

- 26 d'entre elles ont été enregistrées en urgence (obs. 1, 20-21, 24, 26 à 48).

A - Les Critères de surveillance :

Ont été essentiellement cliniques. Quelques données biologiques simples ont pu y être adjointes dans certains cas.

1 - Chiffres de pression artérielle dans toutes les observations.

2 - Chiffres de pression veineuse, quand on a pu réunir des conditions valables de mesure : cathéter dans un gros tronc (sous-clavière, fémorale, jugulaire) et un tube-manomètre. (obs. 2, 3, 29, 31, 33, 41, 47).

3 - Amélioration de la perfusion tissulaire.

Elle est précisée par :

a) La circulation capillaire (réchauffement des extrémités, disparition de la cyanose).

b) Augmentation de la diurèse. (obs. 21, 26, 34, 36, 40 à 43, 48).
Compte-tenu du fait que l'apport d'eau et d'osmoles pourrait à lui seul expliquer l'effet diurétique si nous n'avions pris soin de contrôler la constance de l'Hématocrite.

4 - Tolérance.

a) La tolérance locale a été parfaite, dans tous les cas ; l'obs. 19 est particulièrement démonstrative.

b) La tolérance générale de même, puisque le produit a été administré sans aucun trouble à de grands asthamatiques (obs. 7 et 8).
Un seul cas de réaction cutanée fugace est à noter (obs. 44).

5 - Mesure de l'Hématocrite avant, et 3 à 8 heures après perfusion d'HAEMACCEL.

Une élévation est constamment remarquée, probablement due à la transfusion qui a succédé à l'HAEMACCEL dans la plupart des cas. (obs. 9, 27, 29, 35, 36, 42, 44).

6 - Retentissement sur la coagulation :

Thromboélastogramme, Fibrine, Von Kaulla, Temps de Quick ont pu être réalisés avant et 3 heures après administration d'HAEMACCEL sans modifications notables. (obs. 11, 12, 13, 39).
Un cas (obs. 47) où s'est développé un syndrome fibrinolytique 24 heures après HAEMACCEL, mais il semble difficile d'incriminer le produit.

B - Les indications furent variables :

Expliquant les différences de doses 500 à 1000ml, et des vitesses d'injection.

1 - Prévention d'hypotension d'origine anesthésique N L A rachianesthésie ou chirurgicale (obs. 1 à 17).

2 - Traitement d'hypotensions variées chocs (obs. 22 à 48).
- hypovolémique
- hémorragique
- traumatique
- chirurgical
- toxique.

3 - Effet micro-circulatoire
Complément de transfusion massive (obs. 18 à 21):

Obs. 1

M. F... 34 ans (portugais)

Accident du travail : écrasement de l'avant-bras

Intervention : parage chirurgical

Motif : prévention du choc

1 flacon d'HAEMACCEL 500ml en 40 mn - associé à glucosé 30% + Mannitol 10%

Bonne tolérance locale et générale

Tension artérielle stable (140)

Evolution - rien à signaler -

Obs. 2

Mme D... 58 ans

Misère physiologique, cachexie, dénutrition, deshydratation et par conséquent hypovolémie.

Intervention : pour sténose gastrique par cancer - récidive (gastrectomie en 1967) - Laparotomie.

Anesthésie péridurale

Motif : hypotension normovolémique à l'installation de l'anesthésie,

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 50 mn par la crosse de saphène droite.

Tolérance : excellente

Effet tensionnel pratiquement nul (volume perfusé insuffisant) et nécessité d'associer sang et glucosé 30%

La pression veineuse prise par un cathéter sous-clavier reste basse à 3 cm OH_2, mais la perfusion périphérique est bonne.

Conclusion : remplissage insuffisant, faute d'avoir perfusé un volume adéquat mais effet favorable sur la vascularisation périphérique.

Obs. 3

M. P... 64 ans

Oesophagectomie

Motif : induction par Neuroleptanalgésie (Tractan-Palfium)

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 50 mn par veine fémorale droite (catheter)

Tolérance locale : non appréciable dans l'immédiat mais excellente tardivement.
Tolérance générale : rien à signaler.

La tension artérielle : élévation de la systolique - diastolique inchangée

La pression veineuse : normale au départ, pour atteindre 29 - 30 cm OH_2, lors de la mise en place du billot.
En fin d'intervention, et en décubitus dorsal 18 cm H_2O (a reçu 4 flacons de sang)

Conclusion : effet de remplissage correct, contrôlé par pression artérielle et pression veineuse centrale.

Obs. 4

Mme B... 41 ans

Cachexie

Laparotomie exploratrice pour carcinose péritonéale généralisée

Remplissage sous Neuroleptanalgésie (Taractan - Palfium) associé au glucosé 30%

Quantité perfusée : 250ml d'HAEMACCEL en 1heure par veine brachiale gauche

Tolérance locale et générale : excellente

Remontée stable de la tension artérielle de 110/70 à 130/80

Conclusion : bon réajustement de la volémie après effet vasoplégique.

Obs.5

M. A... 38 ans

Dénutrition importante 13ème opération (38 kg)

Oesophagoplastie (colon) intrathoracique en un temps pour mégaoesophage sous Neuroleptanalgésie

Remplissage

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 70mn par veine anti-brachiale avec catheter (veinospasme) - associé au sang - puis au glucosé 15% -

Tolérance immédiate : bonne

Bonne stabilité tensionnelle

Conclusion : ajustement correct de la volémie à la vasoplégie induite par les neuroplégiques.

Obs. 6

Mme D... 27 ans

Oesophagoplastie après thorek, sous Neuroleptanalgésie

Remplissage vasculaire systématique

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 90mn par veine fémorale (mauvaises veines)

Tolérance locale et générale excellente

La tension artérielle reste stable pendant la perfusion ; sa baisse en fin de flacon coïncide avec une hémorragie. Elle est d'ailleurs modeste et pas davantage corrigée par le Rhéomacrodex.

Conclusion : bon résultat sur une hypotension normovolémique.

Obs. 7

Mme C... 29 ans

Grande asthmatique

Cure de prolapsus génital

Motif : remplissage per-opératoire

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 1 heure par veine de l'avant-bras

Tolérance locale et générale très bonne

Tension artérielle stable à 120

Conclusion : bonne prévention de l'hypotension per-opératoire. Excellente tolérance malgré le terrain asthmatique.

Obs 8

Mme G... 57 ans

Grande asthmatique

Hystérectomie (sous Gamma OH, Curare, Fluothane)

Motif : remplissage per-opératoire

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 70mn par veine anti-brachiale

Tolérance locale et générale : aucun phénomène allergique

Tension stable en per-opératoire et en post-opératoire

Conclusion : observation surtout intéressante par l'absence de réaction à l'HAEMACCEL chez une asthmatique grave.

Obs. 9

Mme L... 60 ans

Occlusion par cancer du sigmoïde - (résection)

Motif : induction de l'anesthésie (Viadril)

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 30mn par la veine basilique droite suivie de glucosé 15% et sang 2 flacons

Tolérance locale et générale bonne

La tension reste stable à 120 - 130 malgré intervention choquante (péritonite fécale, vidange du grêle etc)

A la fin extrémités chaudes

Hématocrite avant : 49% - 8 heures après : 53% -

Diurèse : 50ml/heure

Conclusion : bonne action périphérique et bonne prévention du choc opératoire.

Obs. 10

M. C... 66 ans

Gastrectomie pour cancer de l'oesophage

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 1 heure par veine céphalique pouce associés à glucosé 30% + sang

Tolérance locale et générale très bonne

Tension artérielle stable

Evolution - rien à signaler -

Conclusion : bonne prévention de l'hypotension per-opératoire.

Obs 11

M. N... 63 ans

Oesophagectomie (résection anastomose)

Remplissage per-opératoire

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL par veine céphalique en 2 heures associé à glucosé 10% et sang 2 flacons

Tolérance locale et générale très bonne

Tension stable à 120

Assez bon réchauffement des extrémités

Thrombélastogramme avant et 3 h. après inchangé.
De même que le complexe prothrombinique, la fibrine, les plaquettes.

Conclusion : bonne stabilité tensionnelle avec maintien d'une circulation périphérique correcte.

Pas d'action sur la coagulation.

Obs. 12

M. B... 36 ans

Faux kyste du pancréas

Remplissage per-opératoire sous Neuroleptanalgésie au Taractan - Palfium

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 1 heure par veine de l'avant-bras

Tolérance locale et générale bonne

Remontée tensionnelle de 100 à 120

Etude de la coagulation avant et 3 h. après

Pratiquement pas de modifications

Conclusion : bon effet de remplissage sans incidence sur la coagulation.

Obs. 13

M. P... 53 ans

Oesophagectomie (résection anastomose après dégastrogastrectomie)
Anesthésie : Diparcol Dolosal - Pentothal - Fluothane -
Respiration mécanique -

Remplissage per-opératoire

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 3h. 30 par veine basilique bras

Tolérance locale et générale bonne

Bonne stabilité tensionnelle

Etude de la coagulation avant et 1h. 15 après la perfusion : thromboélastogramme, fibrine, Von Kaula, prothrombine, inchangés.

Conclusion : bon effet tensionnel - pas d'actions sur la coagulation.

Obs. 14

M. Q... 30 ans

Cachexie - déshydratation ascite + + +

Spleno pancréatectomie (5 heures) pour faux kyste

Anesthésie : Viadril (0,50) - Taractan Palfium (7 mg)

Intubation - ventilation mécanique au R. P. R.

Perfusions (par sous clavière droite)

Glucosé 15 %, sang, et HAEMACCEL 500

Tension stable -

Conclusion : bon contrôle tensionnel malgré vasoplégie chez un sujet hypovolémique au départ.

Obs. 15

M. CH... 59 ans

1) Cure de volumineuse hemie hiatale

2) Cholécystectomie avec cholangiographie

3) Pylcroplastie

Anesthésie par Valium (0,01) Taractan Palfium
Intubation trachéale - ventilation artificielle au R. P. R.

Durée 5 heures - seules perfusions par sous clavière droite
Soluté glucosé 15% - 500 HAEMACCEL

Excellente stabilité tensionnelle

Extrémités chaudes

Suites bonnes

Conclusion : bonne prévention de l'hypotension par vasoplégie. Bonne irrigation périphérique.

Obs. 16

M. B... 50 ans - Ethylisme ++

Intervention : reprise de fracture de Dupuytren

Mode d'anesthésie Rachi Anesthésie (Xylocaïne hyperbare)

Motif : prévention de l'hypotension

1 flacon d'HAÉMACCEL (400ml) en 45 mn dans une veine M. S.

Tolérance : bonne

Effet : tension artérielle stable à 120 mn Hg.

Obs 17

Mme M... 88 ans

Intervention : appendicite et K ovaire

Mode d'anesthésie : Rachi Anesthésie (Prilocaïne hyperbare)

Motif de perfusion : hypotension artérielle par vasodilatation sous rachianesthésie

1 flacon d'HAEMACCEL en 10 mn dans veine céphalique du pouce

La tolérance au produit tant locale que générale est très bonne apparemment, mais l'hypotension était sans doute liée également à une insuffisance myocardique (arythmie - âge du sujet).

Valeur comme soluté de remplissage : modeste

Sont associés par la suite glucosé 30% et sang

Evolution - rien à signaler -

Obs. 18

Mme B... 58 ans

Brachy oesophage opération de THAL

Motif : maladie de Raynaud en crise

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 2 heures par veine céphalique du pouce, suivis de glucosé 5% et hydergine

Tolérance locale et générale très bonne

Effet micro-circulatoires périphériques spectaculaires (disparition de l'acrocyanose, réchauffement) et durables (20 heures environ)

Le lendemain : on renouvelle la perfusion d'HAEMACCEL seul par saphène interne (petit catheter)

Mêmes effets, mais la tolérance locale est moyenne : une douleur sur le trajet veineux, oblige à interrompre la perfusion (400ml passés) l'état de la veine à la 48ème heure est bon.

Conclusion : résultats particulièrement démonstratifs sur une acrocyanose par maladie Raynaud. Les effets de la première perfusion pouvaient être mis au compte de l'hydergine. C'est pourquoi une seconde perfusion d'HAEMACCEL a été pratiquée sans ce médicament, avec le même succès.

Obs. 19

M. M... 54 ans

Oesophagoplastie après thorek

Motif : recherche d'un effet micro-circulatoire per-opératoire

Quantité perfusée : 500ml en 100mn par veine céphalique en partie thrombosée par perfusions antérieures ; seul l'HAEMACCEL a pu être injecté dans cette veine - ni glucosé, ni sang n'ont pu être administrés.

Tolérance locale : très bonne

Stabilité tensionnelle parfaite

Conclusion : tolérance locale particulièrement démonstrative, au niveau d'une veine déjà irritée et n'admettant pas d'autres solutés.

Obs. 20

Mme G... 40 ans

Cirrhose - hémorragie - anastomose porto-cave en urgence

Motif : remplissage per-opératoire - recherche d'un effet Anti-Sludge après transfusion massive (16 flacons)

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 50mn par la veine basilique avec glucosé 30 %

Tolérance locale et générale bonne

La tension remonte de 70 à 90 et reste stable

Net réchauffement des extrémités

Conclusion : en complément d'une transfusion massive bon effet sur la circulation périphérique.

Obs. 21

M. L... 52 ans

- Accident de la voie publique
- Contusion cérébrale et coma
- Fractures du bassin et disjonction pubienne +++
- Hématome rétropéritonéal +++
- Plaie de l'artère fémorale au canal de Hunter
- Etat de choc très difficilement réversible
- 20 flacons de sang, soluté glocosé, plus HAEMACCEL 500 -

Ligature artérielle, parage (sous Gamma OH) puis laparotomie exploratrice -

Remontée tardive de la tension. Bonne reprise de la diurèse après 4heures d'anurie, mais coma inchangé et troubles ventilatoires nécessitant entretien de la ventilation artificielle.

Conclusion : rôle de l'HAEMACCEL difficile à interpréter. A noter toutefois l'absence de "rein de choc" malgré l'hypotension grave prolongée.

Obs. 22

M. P... 44 ans

Ethylisme chronique

Cholecystectomie + Radiomanométrie biliaire

Motif : légère hypotension sous Neuroleptanalgésie (Taractan - Palfium) malgré glucosé 30%

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 25mn par veine céphalique du pouce

Tolérance excellente tant locale que générale

La tension artérielle : augmentation de 2 points des chiffres systolique et diastolique, mais un flacon de sang à la suite.

Conclusion : bon effet tensionnel par réajustement de la volémie à la vasoplégie médicamenteuse.

Obs. 23

M. G... 71 ans

Colectomie gauche pour cancer

Motif : hypotension sous anesthésie péridurale entretenue

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 2 fois par sous clavière droite associé à sang + glucosé 30% (300ml) - (750ml) -

Tolérance locale et générale : bonne

Montée de la pression veineuse de 2 à 4 cm après chaque perfusion -
Baisse de la pression artérielle systolique, mais coïncidant avec des réinjections de Prilocaïne péridurale.

Au réveil : cyanose des extrémités avec refroidissement.

D'interprétation difficile :

- Insuffisance respiratoire connue et acrocyanose pré-opératoire déjà signalée
- Anesthésie extra-durale (Prilocaïne 1,5g) et probable methémoglobinémie

Diurèse 30ml/heure

Conclusion : résultats difficilement interprétables.

Obs. 24

Mme L.., 82 ans

Intervention : occlusion sur cancer colique déjà opéré - Métastases -

Motif : hypotension post-induction anesthésique

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 40 mn dans veine saphène à la malléole

Tolérance locale et générale bonne

Remplissage TB sur chiffres systolique et diastolique avec effet durable pendant 15h. environ

Réchauffement des extrémités + +

Obs. 25

Mme R... 34 ans

Hystérectomie

Hémorragie per-opératoire

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 20 mn par veine basilique

Tolérance locale et générale très bonne

Tension artérielle stable à 130/70

Très net réchauffement des extrémités

Conclusion : action favorable sur la circulation périphérique

Obs. 26

Mme A... 19 ans

Coma barbiturique - Stade II -

Motif : hypotension à 65 mm Hg à l'arrivée

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 30 mn par voie anti-brachiale suivi de glucosé 30%, 10% et bicarbonate 14%.

Tolérance locale et générale : très bonne

La tension remonte à 90 mm Hg et reste stable

Réchauffement des extrémités + +

Diurèse 250ml/heure (diurèse forcée par osmothérapie)

Evolution : réveil à la 12ème heure

Conclusion : excellente indication (dépression circulatoire par parésie vasomotrice d'origine toxique) et résultats spectaculaires sur la pression artérielle et la circulation périphérique.

Obs. 27

Mme S... 48 ans

Coma toxique au Stade II par tranquillisants

Hypotension à 70 mm

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 15mn par la veine fémorale

Tolérance locale et générale très bonne

Remontée tensionnelle à 110

Assez bon réchauffement des extrémités

Hématocrite avant 38% - 4 heures après 43% -

Diurèse 150ml/h.

Evolution : réveil au bout de 5 heures

Conclusion : bon effet tensionnel sur hypotension normovolémique d'origine toxique.

Obs. 28

M. L... 72 ans

Oesophagectomie - Chylothorax - Fistule

Motif : Médiastinite - Hypoprotidémie

Quantité perfusée : 1000ml d'HAEMACCEL en 90mn par la veine fémorale droite

Tolérance locale et générale bonne

La tension remonte de 80 à 140

Net réchauffement des extrémités

Diurèse : 30ml/heure

Conclusion : bon remplissage vasculaire et effet périphérique favorable.

Obs. 29

M. E... 53 ans

Oesophagectomie (résection anastomose)

Choc par Fistule et Médiastinite post-opératoire

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 15mn par veine sous-clavière + 2 flacons de plasma à la suite.

Tolérance locale et générale bonne

La tension artérielle passe de 80 à 110/70 et la pression veineuse centrale de 4 cm OH_2 à 8

Le réchauffement des extrémités est très net

Hématocrite avant : 43% - 12 heures après : 46% -

Conclusion : excellent effet sur les pressions artérielle et veineuse.

Obs. 30

Mme H... 19 ans

Plaie par balle (Splenectomie et Néphrectomie)

Motif : hypotension hypovolémique à l'arrivée

Remplissage vasculaire en attendant le sang

Quantité perfusée : 750ml d'HAEMACCEL en 15mn par veine céphalique du bras sous pression (Jouvelet)

Tolérance locale excellente

La tension : imprenable à l'arrivée remonte à 110 permettant de commencer l'intervention.

Bon réchauffement des extrémités

Conclusion : excellente indication de l'HAEMACCEL comme soluté de remplissage pour choc hypovolémique dans l'attente de la transfusion.

Obs. 31

M. S... 20 ans

A - Chute de 3 étages (ruptures rate et foie)

Motif : choc à l'arrivée : tension artérielle systolique à 50 (remplissage en attendant sang)

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 10mn par céphalique du bras

Tolérance bonne (mais frissons)

La tension remonte à 95/50

La pression veineuse à 3 - 4cm OH_2

B - 500ml d'HAEMACCEL par jugulaire en post-opératoire immédiat (splénectomie - suture plaie foie)

Bonne tolérance

Evolution - rien à signaler -

Conclusion : bon effet de remplissage sur un choc hypovolémique, en attendant la transfusion.

Obs. 32

Melle L. P... 19 ans

Polytraumatisme (défenestrée 5ème étage)

Motif : choc primaire

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 15mn par céphalique pouce au Jouvelet, puis sang 500ml × 2

Tolérance locale excellente

La tension artérielle remonte de 60 à 90 puis 120

Réchauffement net des extrémités

Conclusion : bon effet antichoc avec remontée tensionnelle et action périphérique favorable.

Obs. 33

Melle L. P... 19 ans

Polytraumatisme - plaies du foie, fractures du bassin, du fémur et des côtes.

Motif : recherche d'un effet anti-Sludge, en per-opératoire en complément d'une transfusion massive (11 flacons)

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 50 mn par la veine jugulaire droite

Tolérance locale et générale : très bonne

La tension baisse de 120 à 70 à l'induction et remonte à 130 pour rester stable ensuite

La pression veineuse centrale passe de 5 à 8 cm OH_2

La température centrale est à 34°5, mais les téguments restent chauds.

La diurèse est à 40ml/heure.

Conclusion : l'effet préventif du "Sludge" après transfusion massive (5 litres et demi) n'est pas absolument démontré. Toutefois l'action périphérique est favorable (réchauffement des extrémités).

Obs. 34

Mme R... 34 ans

Hystérectomie (sous Gamma OH, Curare, Halothane, Intubation)
Respiration mécanique.

Hémorragie per-opératoire : compensation

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL par veine brachiale

Tolérance : bonne

Extrémités chaudes en fin d'intervention

La tension reste supérieure à 110

Diurèse horaire supérieure à 30ml/heure

Conclusion : bon effet de remplissage per-opératoire et action diurétique.

Obs. 35

M. M... 63 ans

Gastrectomie totale élargie pour cancer

Motif : reprise pour hémorragie sur moignon du pédicule splénique

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 30mn par la crosse de saphène (Jouvelet) - après transfusion de 10 flacons de sang -

Tolérance très bonne

Remontée tensionnelle de 90/60 à 110/75

Réchauffement des extrémités

Hématocrite avant : 29% - après : 35% -

Conclusion : en association avec une transfusion massive (5 litres) bon effet tensionnel avec maintien d'une irrigation périphérique correcte.

Obs. 36

M. R... 61 ans

Insuffisance respiratoire chronique

Plaie par arme blanche (foie - rate)

Motif : hypotension à l'induction (Pentothal - Celocurine) chez un vagotonique (malgré Atropine)

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 15mn par veine basilique du bras

Tolérance locale et générale bonne

Tension artérielle : remontée de 0 à 50, complétée par glucosé à 30%

Diurèse 100ml / h.

Hématocrite avant : 46% - 8 heures après : 49%

Conclusion : hypotension d'origine vagale probable, répondant mal au remplissage.

Obs. 37

M. F... 64 ans

Plaie par balle

Motif : choc primaire avec hypotension à 50 mm Hg

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 7 mn au Jouvelet par veine basilique gauche, puis sang et intervention (39 flacons).

Tolérance locale immédiate bonne

La tension remonte de 50 à 100 mais retombe rapidement.

L'opération dure 11h et consiste en Duodénopancréatectomie
Gastrectomie
Colectomie droite

Décès post-opératoire

Conclusion : observation ininterprétable -
Les lésions étaient au-dessus des ressources thérapeutiques et l'hémorragie n'a pu être compensé malgré 19 litres de sang.

Obs. 38

Mme C... 84 ans

Hypertendue (180)

Anévrisme de l'aorte fissurée

Hypotension à 120

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 15mn par veine basilique

Tolérance locale et générale excellente

Remontée tensionnelle de 110 à 150, mais avec sang (500ml) pour maintenir la T.A.

Conclusion : bon effet tensionnel.

Obs. 39

Mme C... 84 ans

Hypertendue (180)

.Anévrisme de l'aorte fissurée

Essai de perfusion 2 jours plus tard, pour étude de la coagulation thromboélastogramme, Von Kaula, fibrine, TP.

Pas de modifications

Conclusion : pas d'effet sur la coagulation, malgré l'âge de la malade et la gravité de la lésion.

Obs. 40

M. R... 25 ans

Contusion abdominale et fracture du bassin

Choc avec hypotension et pâleur intense

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL seulement en 40 mn par veine basilique

Tolérance excellente

La tension remonte de 90 à 150/80

Réchauffement des extrémités très net

Diurèse : 70ml/heure

Evolution - rien à signaler -

Conclusion : bon résultat tensionnel sur choc avec probablement hypovolémie légère. Mais surtout action favorable très nette sur la circulation périphérique.

Obs.41

Mme J... 73 ans

Occlusion par éventration étranglée

Motif : hypotension systématique par hypovolémie post-opératoire avec choc

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 3 heures par veine céphalique (catheter larg), associé à plasma et soluté glucosé 5 % - Hydergine

Tolérance locale et générale : bonne

La tension artérielle passe de 100/60 à 160/90 au bout de 2 heures et reste stable

La pression veineuse augmente de 5 cm OH_2 à 9 cm OH_2

La perfusion périphérique semble nettement améliorée avec disparition de la cyanose et réchauffement net des extrémités.

La diurèse passe de 20ml/heure à 50ml/heure

Conclusion : excellent résultat objectivé par la remontée tensionnelle, l'élévation de la pression veineuse et l'amélioration de l'irrigation périphérique, confirmée notamment par l'augmentation de la diurèse.

Obs.42

M. L... 61 ans

Ulcère gastrique perforé

Motif : remplissage pré-opératoire

Quantité perfusée : 1000ml d'HAEMACCEL en 1 heure par veine anti-brachiale gauche

Tolérance locale et générale : très bonne

Tension stable à 150/80

Très net réchauffement des extrémités

Hématocrite avant : 42% - et 8 heures après : 44% -

Diurèse : 35ml/h.

Conclusion : bon effet tensionnel - action périphérique favorable - bon maintien de la diurèse.

Obs. 43

M. J... 64 ans

Perforation d'ulcère remontant à 72 heures

Motif : hypotension grave par choc péritonéal

Quantité perfusée : 1000ml d'HAEMACCEL en 20 mn par veine jugulaire avec glucosé à 30 %

Tolérance locale et générale : très bonne

La tension artérielle remonte de 0 à 90 puis 120

Très net réchauffement des extrémités avec disparition de la cyanose en 10 mn

Conclusion : spectaculaire effet antichoc (en association avec le glucosé hypertonique).

Obs.44

M. G... 34 ans

Hemie étranglée

Choc compensé mais vaso-constriction cutanée ++

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 1 h. par une veine de l'avant-bras plus 1 Buscopan i.m.

Tolérance locale : bonne

Tolérance générale : au bout de 30 mn de perfusion (=250ml) érythème et plaques d'urticaire sur la face du thorax qui disparaissent au bout de 3 h.

L'injection le lendemain de Buscopan seul n'entraîne pas ces phénomènes, donc on peut les attribuer à l'HAEMACCEL ce qui est vérifié quelques jours plus tard.

Tension stable à 140/75

Très net réchauffement des extrémités

Hématocrite avant : 41% - 3 heures après : 45% -

Thromboélastogramme avant et 3 h. après inchangé

Conclusion : bon effet antichoc - action périphérique favorable - pas de modification de la coagulabilité - réaction cutanée passagère en cours de perfusion.

Obs. 45

Mme C... 85 ans

Colectomie - childs cure d'éventration

Motif : hypovolémie avec hypotension tachycardie

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 30 mn par veine sous-clavière droite plus glucosé 15% - insuline + cédilanide -

Tolérance locale et générale : rien à signaler

Effet de remplissage discret

La tension remonte de 70 à 130 - remonte à 140 et remonte à 90

Très net réchauffement des extrémités

Diurèse à 20ml/heure

Conclusion : effet de remplissage discutable. Mais l'instabilité tensionnelle devait avoir également une origine myocardique, compte-tenu de l'âge avancé de l'opérée. En revanche l'effet microcirculaire fut très nettement favorable.

Obs.46

M. M... 54 ans

Motif : hypotension à 60 en post-opératoire après oesophagoplastie (Infarctus du myocarde)

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 30mn dans saphène interne à la malléole, puis sang (500ml)

Tolérance générale : très bonne
Tolérance locale immédiate : bonne

Puis tardivement lymphangite et phlébite au 5ème jour

La tension artérielle remonte rapidement de 60 à 100 puis 120mm Hg pour la systolique

Evolution - rien à signaler -

Conclusion : bon effet tensionnel. La thrombose veineuse tardive n'est pas forcément à mettre au compte de l'HAEMACCEL, car elle survint dans un vaisseau déjà irrité par d'autres produits.

Obs. 47

M. P... 57 ans

Colectomie droite - Infarctus du myocarde à la 48ème heure

Choc hypovolémique par désunion de l'anastomose

Quantité perfusée : 1000ml d'HAEMACCEL en 30 mn par veine sous-clavière

Tolérance locale et générale : bonne

Remontée tensionnelle de 60 à 130

La pression veineuse centrale passe de 2 à 7 cm OH_2

Les extrémités sont très nettement réchauffées

Evolution : syndrome fibrinolytique 24 h. après

Décès 8 jours plus tard par récidive de l'Infarctus

Conclusion : excellent effet de remplissage objectivé par l'augmentation de la pression artérielle et de la pression veineuse.

Obs.48

Mme N... 55 ans

Pancréatite aiguë

Motif : choc avec douleur +++ cyanose des extrémités, TA à 80/70 (150/90 1 h. avant)

Quantité perfusée : 500ml d'HAEMACCEL en 20 mn par veine céphalique du bras

Tolérance locale et générale : très bonne

Remontée tensionnelle en 10 mn à 100/70, en 15 mn à 120/70

Traitement associé : avafortan iv., glucosé 10%, procaïne, atropine, mannitol, sang.

Très net réchauffement des extrémités

Diurèse : 100ml/h,

Conclusion : apparemment excellent effet micro-circulatoire avec remontée tensionnelle.

CONCLUSIONS

1) INDICATIONS DE L'HAEMACCEL

Nos essais purement cliniques il est vrai, ont montré que l'HAEMACCEL :

a) corrigeait efficacement les hypotensions artérielles hypovolémiques ainsi que les hypotensions normovolémiques (par vasoplégie médicamenteuse ou autre).

b) et avait des effets apparemment favorables dans la plupart des cas sur l'efficacité de la microcirculation périphérique.

c) sans modifier pour autant la coagulation.

d) et avec une bonne tolérance locale et générale.

Ses indications découlent de ces notions :

A - PREVENTION

des chutes tensionnelles

- à l'induction des anesthésies générales par inhalation (halothane), ou par voie veineuse (barbituriques, neuroleptanalgésies)
- à l'installation des anesthésies spinales (rachi anesthésies, péridurales, épidurales)
- au cours des interventions chirurgicales.

B - TRAITEMENT DES HYPOTENSIONS

- normovolémiques
  - par neuroplégie, vasoplégie (ganglioplégiques)
  - par intoxication (comas toxiques)
  - ou avec baisse de la pression oncotique (hypoprotidémie, hémodilution)

- hypovolémiques ou avec réduction de la masse circulante,
  - choc hémorragique (dans l'attente de la transfusion ou en complément)
  - choc traumatique et chirurgical
  - choc des pancréatites aiguës
  - choc obstétrical (car l'HAEMACCEL est sans effet sur le foetus)
  - choc "chronique" des dénutris (en complément des apports nutritionnels, aminoacides, glucides, lipides).

C - TRAITEMENT DES INSUFFISANCES CIRCULATOIRES PERIPHERIQUES

- en association avec les vasodilatateurs alphabloquants et avec des solutés "anti-Sludge", traitement des spasmes vasculaires et des troubles microcirculatoires.

2) LES CONTRE-INDICATIONS

sont limitées :

a) aux sujets présentant déjà une rétention sodée (avec bilan Na positif par conséquent).

b) aux patients hypervolémiques, avec coeur pulmonaire, pression veineuse centrale élevée et, a fortiori, avec oedème ou suboedème pulmonaire.

3) MODE D'EMPLOI

- perfusion intraveineuse par aiguille ou cathéter à la vitesse moyenne de 50mn pour 500 ml, mais avec des écarts pouvant aller de 10mn/500 ml à 250mn/500 ml.

- **posologie** : la posologie usuelle standard chez l'adulte est de 500 à 1000 ml pro die pendant 3-4 jours (10 à 20 ml/kg).

- de nombreuses associations sont possibles :
  - à d'autres perfusions (soluté glucosé, plasma, dextran de bas poids moléculaire, mannitol, albumine et, naturellement, sang)
  - à des médicaments (alpha-bloquants, sédatifs, corticoïdes) et à tous les anesthésiques.

4) LES SEULES PRECAUTIONS D'EMPLOI A RESPECTER sont celles concernant toute perfusion macromoléculaire :

- introduction strictement veineuse

- limitation du volume perfusé et de la vitesse chez les insuffisants cardiaques et les insuffisants rénaux.

5) L'INTERET THERAPEUTIQUE DE L'HAEMACCEL

repose sur ses effets de remplissage vasculaire (avec bonne tolérance locale et générale) efficaces et durables, associés (et c'est ce qui en fait l'originalité) à une action microcirculatoire probablement favorable.

Certains produits sont dotés d'un effet de remplissage meilleur, mais avec une moins bonne action périphérique - d'autres sont de meilleurs "anti-Sludge" mais assurent un remplissage moins prolongé.

Comme souvent, l'intérêt thérapeutique vient d'un heureux compromis.

Au total donc, l'HAEMACCEL doit venir s'intégrer utilement dans l'arsenal thérapeutique de la réanimation à une place jusqu'alors inoccupée, entre les macromolécules légères anti-Sludge et les solutés macromoléculaires "lourds".

Vu, le Président de Thèse
Professeur J.L. LORTAT-JACOB

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur J. BAUMANN

Vu, et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AKOUN G. - LARCAN A. - Probl. de réanimation p. 319 Journées de réanimation med. chirurg. NANCY 1967 SPEI éd.

2 - BEDARIDA G. - CIPOLLI P.L. - Minerva Anest. 1963 29, (9) 328-40

3 - BUSCIONI - FRANCALANCI G. - Minerva Anest. 1963 29, (9) 394-98

4 - BUSHART W. - RITTMEYER P. - Münsch. Med. Wsch. (1966) 1296

5 - CHOUKROUN J. - CHABRIER J. - Presse Méd. 1966. 371

6 - DAHM H. - MUSCHAWECK K. - Der Anaesthesist (1953), 2, 71

7 - DE CECCO L. - LUCISANO F. - Minerva Anest. 1963 29, (9) 421-27

8 - EICHHOLTZ F. - HOTOVY K. ERDNISS J. - Arch. Int. pharmaco 80 (1949), 62

9 - EUFINGER - chir. Kongress München 1962 (Referat Schock, Kollaps)

10 - FROESCHLIN W. - D.M.W. 1962, 87 (16), 811-19

11 - GABR Y. - Arznei. Forsch. 1967 (17) 1211-13

12 - GIOMINI M.L. - GIANOTTI P. - Minerva Anest. 1963 29, (9) 364-69

13 - HAHN F. - Rapport 9è Ass. Soc. Allemande de Transfusion Sanguine - Braunschwieg 1960

14 - HAVERS L. - BORGSTEDE I.V. BREUER H. - D.M.W. 1962, 87, (15) 730-37

15 - HOGAN J.J. - J. Ann. Méd. Ass. (1915) 64, 721

16 - HONEGGER H. - Symp. Int. Heidelberg mai 1965 Edit. Thieme. Stuttgart (1966), 98

17 - JANZARIK H. - LASCH H.G. - Helv. Chirur. Acta (1966) 3, 392

18 - KILLIAN H. - Med. Klin. 1963, 58 (14) 560-66

19 - KUMMER H. - Helv. Med. Acta 1968, 34 244-54

20 - LENDLE L. - Communication personnelle

21 - LEUSCHAFT R. - GALL F. - Thorax chirurgie 1964, 12, 167

22 - LUNDSGAARD-HANSEN P. - Anaesthesist 1967 : 16 - 206-15

23 - MERTZ D.P. - Arznei - Forsch. 1962 12 (5) 489-94

24 - MOELLER J. - SYKUDES A. - D.M.W. 1962, 87, (15), 726-29

25 - MUSCHAWECK K. - BENOIT W. - Arznei. Forsch. 1962, 12, 380

26 - NENCI G.G. - MIGLIORINI E. - Minerva Anest. 1963, 29, (9), 387-94

27 - PETTERINO E. - CALDGERO G. - 38è Riunione della sezione alta italia della Societa Italiano di Anest. e. Rianimazione
Milano 31-10-1965
Spampatonel Luglio 1966 Borman
Milano, 37.

28 - ROBERTSON T.B. - Brit. Med. J. (1918) 447-691

29 - ROGERS C.J. - KIMMEL J.R.
HUTSCHIN M.E. - HARPER H. A. - J. Biol. Chem. 1964, 206. p. 553.

30 - SCHERER F. - WUNSCH K.H. - Chirurg. 1967, 34, (8), 356-61

31 - SCHMIDT - THOME J.A. - Arznei. Forsch. 1962 (12) 378-80

32 - SCHMIER J. - Symp. Int. Heidelberg 1965
Edit. Thieme. Stuttgart (1966) 26-29

33 - SCHNEIDER K.W. - Bibl. Haemat. 1965, 20, 159-68

34 - SCHULKE - HARTEL W. - Langenberks Archiv, Kongressband 1966

35 - SCHWARTZKOPFF W. - Z. Ges. Exp. Med. 1968 147, 202-235

36 - SCHWICK H. - D.M.W. 1962, 87, 737

37 - STARLING E.H. - J. Phys. (1895/96), 19, 312

38 - STEGEMAN H. - Hoppe Seyler's Z. Phys. Chem. 1958, 41, 311

39 - TOSAKI Y. - Japan J. Anesth. 1968, 17, 323-30

40 - URBINATI G.C. - La Clinica Therapeutica 1964 28 (2) 146-169

41 - ZAHLER P. - Helv Chir. Acta 1966, 33, 348-375.